

10/538126

PT/JP 03/15767

Rec'd PCT/PTO 06 JUN 2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

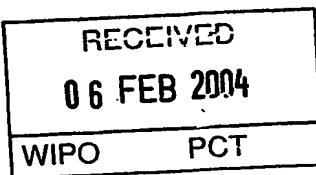
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月27日
Date of Application:

出願番号 特願2003-183766
Application Number:

[ST. 10/C] : [JP 2003-183766]

出願人 日本化薬株式会社
Applicant(s):

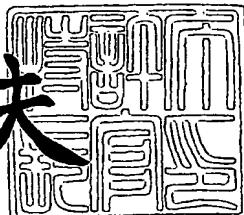


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3112642

【書類名】 特許願
【整理番号】 NKM1905
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D237/26
【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県吉川市保1-31-2-105
【氏名】 佐藤 美孝

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区田端3-13-8
【氏名】 鈴木 良一

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県熊谷市石原2138-9
【氏名】 黒岩 俊介

【特許出願人】

【識別番号】 000004086
【氏名又は名称】 日本化薬株式会社
【代表者】 中村 輝夫
【電話番号】 03-3237-5234

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010319
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

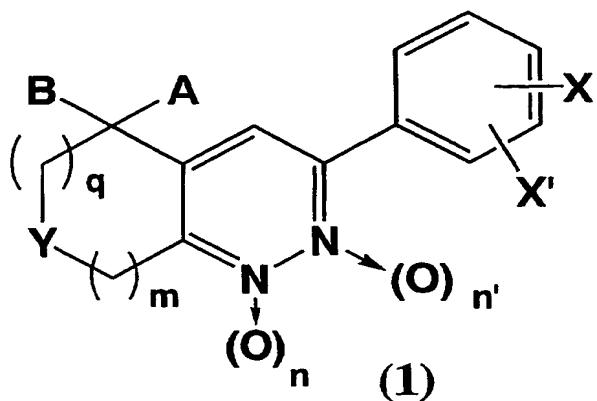
【書類名】明細書

【発明の名称】置換3-フェニルシンノリン類縁体とその用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)

【化1】



[式中、AはO-Z基（Zは水素原子、フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は保護されていてもよいアミノ酸残基を示す）を示し、Bは水素原子又は低級アルキル基を示すか、若しくはAとBが一緒になってカルボニル基を示し、YはN-WあるいはW-C-W'を示し、W、W'はそれぞれ独立して、水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し、Xは低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を示し、X'は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、m、qはそれぞれ独立して0～3までの整数を示し、n、n'はそれぞれ独立して0又は1を示す]で表される置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項2】Bが水素原子であり、YがW-C-W'であり、W、W'がそれぞれ独立して水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる

置換基を有していてもよい低級アルキル基又は水素原子であり、Xが3-トリフルオロメチル基、3-ニトロ基、3-シアノ基又は3-ブロモ基であり、X'が水素原子であり、m、qがともに1であり、nが0又は1、n'が0である請求項1記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項3】W、W'がそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基であり、Xが3-トリフルオロメチル基である請求項2記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項4】7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール又は7-メチル-1-オキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オール、若しくはその生理学的に許容される塩。

【請求項5】AがO-Z基 (Zがグリシル基、アラニル基、バリル基又は α -グルタミル基) であり、Bが水素原子であり、YがH-C-CH₃であり、Xが3-トリフルオロメチル基、X'が水素原子であり、m、qがともに1であり、nが0又は1、n'が0である請求項1記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項6】5-グリシルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L-アラニルオキシ)-7-メチル-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L-バリルオキシ)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L- α -グルタミル)オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、若しくはその生理学的に許容される塩。

【請求項7】請求項1～6のいずれか1項に記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする細胞増殖阻害剤。

【請求項8】請求項1～6のいずれか1項に記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、新規な置換3-フェニルシンノリン類縁体及びその生理学的に許容される塩、ならびにその用途、特に抗腫瘍剤等に関する。

【0002】**【従来の技術】**

悪性腫瘍とは正常の生体機構からはずれて生体内で増殖を続け、治療をしなければ宿主の死を招くような細胞群である。悪性腫瘍の治療は、外科的な切除、放射線照射、ホルモン療法又は化学療法が一般的であり、特に悪性固形腫瘍の治療においては外科的手術が第一選択となっている。放射線療法、ホルモン療法及び化学療法は、手術前又は手術後の補助療法あるいは手術による治療が不可能と判断された悪性固形腫瘍の治療に用いられるのが一般的である。ホルモン療法や化学療法等は、手術で切除する範囲を狭め、又、手術によって切除しきれない腫瘍を縮小・消失させ再発を予防するために使用されている。手術は癌患者に対して肉体的・精神的な苦痛を与え、更に、腫瘍が転移していれば切除は広範囲にわたることとなり手技的にも困難を極めているのが現状である。

【0003】

一方、非特許文献1には中枢神経系に作用を持つシンノリン誘導体が、非特許文献2にはモノアミンオキシダーゼ阻害作用を有するシンノリン誘導体が報告されている。しかしながら、本発明の置換3-フェニルシンノリン類縁体についてはこれら文献には開示が無く、又、抗癌作用を有することは報告がない。

又、非特許文献3にはシンノリン誘導体の合成や反応が記載されているが、3位のベンゼン環に置換基を持つものは記載がなく、本発明の置換3-フェニルシンノリン類縁体が抗癌作用を有することを示唆する記載もない。

【0004】**【非特許文献1】**

ラシミ K サー等、中枢神経系に活性な5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシンノリン類、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー

、アメリカ合衆国、ACS出版、1976年、19巻、508-511頁 (Rashmi K. Shah et al.、Central Nervous System Active 5-Oxo-1, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydrocinnolines、Journal of Medicinal Chemistry、1976、vol. 19、p 508-511)

【非特許文献2】

アンジェロ カロッティー等、縮合ピリダジン及びピリミジンによるモノアミンオキシダーゼ阻害：脂溶性の影響と構造活性相関、ジャーナル オブ メディナル ケミストリー、アメリカ合衆国、ACS出版、1998年、41巻、3812-3820頁 (Angelo Carotti et al.、Inhibition of Monoamine Oxidase-B by Condensed Pyridazines and Pyrimidines: Effects of Lipophilicity and Structure-Activity Relationships、Journal of Medicinal Chemistry、1998、vol. 41、p 3812-3820)

【非特許文献3】

K. ナガラジャン等、4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5 (1H) -シンノリノンの合成と反応、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー、インド、1986年、25B巻、697-708頁 (K. Nagarajan et al.、Synthesis & Reactions of 4, 6, 7, 8-Tetrahydro-5 (1H) -cinnolinones、Indian Journal of Chemistry, 1986, vol. 25B, p. 697-708)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上述のように化学療法が悪性固形腫瘍に対して主たる治療方法ではないことの理由は、悪性固形腫瘍に対する広い抗癌スペクトルを持ち、且つ重篤な副作用がない有効な抗腫瘍剤が存在しなかったからである。従って、悪性固形腫瘍に対し

て優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

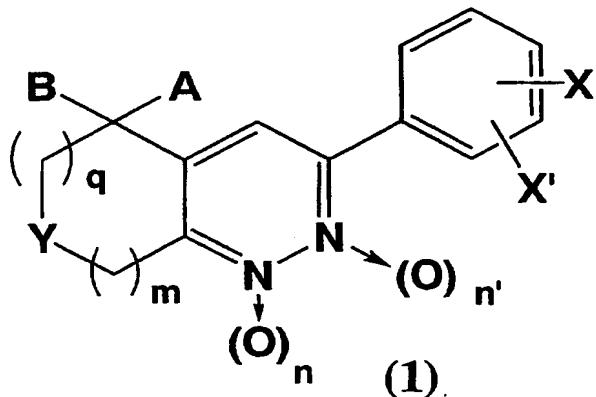
上記課題を解決するために銳意検討した結果、本発明者等は新規シンノリン類縁体及びその薬学的に許容し得る塩が抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は

下記一般式（1）

【0007】

【化2】



【0008】

[式中、AはO-Z基（Zは水素原子、フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は保護されていてもよいアミノ酸残基を示す）を示し、Bは水素原子又は低級アルキル基を示すか、若しくはAとBが一緒になってカルボニル基を示し、YはN-WあるいはW-C-W'を示し、W、W'はそれぞれ独立して、水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し、Xは低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を示し、X'は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、

トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、m、qはそれぞれ独立して0～3までの整数を示し、n、n'はそれぞれ独立して0又は1を示す]で表される置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩；

【009】

2) Bが水素原子であり、YがW-C-W'であり、W、W'がそれぞれ独立して水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基又は水素原子であり、Xが3-トリフルオロメチル基、3-ニトロ基、3-シアノ基又は3-プロモ基であり、X'が水素原子であり、m、qがともに1であり、nが0又は1、n'が0である上記1)記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩；

3) W、W'がそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基であり、Xが3-トリフルオロメチル基である上記2)記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩；

【0010】

4) 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール又は7-メチル-1-オキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オール、若しくはその生理学的に許容される塩；

5) AがO-Z基 (Zがグリシル基、アラニル基、バリル基又は α -グルタミル基) であり、Bが水素原子であり、YがH-C-CH₃であり、Xが3-トリフルオロメチル基、X'が水素原子であり、m、qがともに1であり、nが0又は1、n'が0である上記1)記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩；

6) 5-グリシルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L-アラニルオキシ)-7-メチル-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L-バリルオキシ)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、5-(L-

α -グルタミル) オキシー-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、若しくはその生理学的に許容される塩；

7) 上記1)～6)のいずれか1項に記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする細胞増殖阻害剤；

8) 上記1)～6)のいずれか1項に記載の置換3-フェニルシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤；

に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明は、上記一般式(1) [式中、AはO-Z基 (Zは水素原子、フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は保護されていてもよいアミノ酸残基を示す)を示し、Bは水素原子又は低級アルキル基を示すか、若しくはAとBが一緒になってカルボニル基を示し、YはN(窒素原子)-WあるいはW-C(炭素原子)-W'を示し、W、W'はそれぞれ独立して、水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し、Xは低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を示し、X'は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を示し、m、qはそれぞれ独立して0～3までの整数を示し、n、n'はそれぞれ独立して0又は1を示す]で表される置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩である。

【0012】

本発明の一般式(1)において「低級アルキル基」とは、特に記載がない場合は無置換の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル

基、n-ヘキシル基等が挙げられる。これらのうち好ましい基としてはメチル基、エチル基、イソプロピル基が挙げられ、特に好ましい基としてはメチル基が挙げられる。

【0013】

上記一般式(1)のO-Z基において「低級アシル基」とは、無置換の炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖のアシル基であり、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、これらのうち好ましい基としてはアセチル基が挙げられる。

【0014】

又、「保護されていてもよいアミノ酸残基」とは、側鎖及び/又はN末が保護されていてもよい20の必須アミノ酸として通常知られている α -アミノ酸の残基が挙げられる。但し、その絶対配置はL又はDのどちらでもよい。酸素原子との結合は、主鎖又は側鎖のカルボン酸基とのエステル結合による。保護される官能基としてはアミノ基、カルボキシル基、グアニジノ基、水酸基、チオール基等が挙げられ、保護基としては特に限定されず、通常のペプチド合成反応等に使用される保護基が挙げられる。代表的な保護基を具体的に示すと、tert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基、メチル基、tert-ブチル基又はベンジル基のようなアルキル基、アセチル基又はベンゾイル基のようなアシル基等が挙げられる。即ち、保護されていてもよいアミノ酸残基としては例えば、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル基、O-ベンジル-D-チロシル基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリル基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニル基、L-アラニル基、L-バリル基、L- α -グルタミル基、グリシル基等が挙げられる。好ましい基としては例えば、L-アラニル基、L-バリル基、L- α -グルタミル基、グリシル基等が挙げられる。

【0015】

本発明の一般式(1)のAはO-Z基であるが、そのZにおいて「フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、上

記の本発明における低級アルキル基と同様な基が挙げられ、好ましい基も同様である。フェニル基で置換されている低級アルキル基としては、具体的にはベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基等である。

【0016】

本発明の一般式(1)のA、Bはカルボニル基(=O)を形成してもよい。

本発明において「低級アルコキシル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルコキシル基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられ、これらのうち好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基が挙げられる。

【0017】

本発明において「水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、上記の本発明における低級アルキル基と同様な基が挙げられ、好ましい基も同様である。水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有している低級アルキル基としては、具体的にはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシ-2-プロピル基、ベンジル基、メトキシメチル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基、ベンジル基等である。

【0018】

本発明の一般式(1)においてYがN(窒素原子)-Wとは、Wが置換した窒素原子を含みピリダジン環に縮環した複素環を意味し、具体的にはN-メチル、N-ベンジル、N-メトキシメチル、N-(2-ヒドロキシエチル)等が挙げられ、好ましくはN-ベンジル又はN-メチル等である。

本発明の一般式(1)においてYがW-C(炭素原子)-W'とは、W及びW'が置換しピリダジン環に縮環した炭素環を意味し、具体的にはWが水素原子のときW'としてメチル基、エチル基、イソプロピル基、エトキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシ-2-プロピル基、フェ

ニル基又は水素原子等が好ましく、又、Wがメチル基のときW'はメチル基が好ましい。特に好ましくは、Wが水素原子、W'がメチル基、イソプロピル基等である。

【0019】

又、本発明において「低級アルコキシカルボニル基」とは、上記の低級アルコキシル基がカルボニル基と結合した基であり、具体的に例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

【0020】

又、本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは臭素原子、フッ素原子である。

【0021】

本発明において「低級アシルアミノ基」とは、上記の本発明における低級アシル基が結合したアミノ基が挙げられ、具体的に例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基である。

【0022】

本発明の一般式（1）においてX及びX'はベンゼン環上に置換しており、その位置は特に限定されず、すべての異性体は本発明に含まれるが、好ましくは3位モノ置換体（X'が水素原子）であり、好ましい置換基はトリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、臭素原子が挙げられ、特に3-トリフルオロメチル基が好ましい。

【0023】

本発明の一般式（1）において、m、qはそれぞれ独立して0～3までの整数であり、ピリダジン環に縮環した4～10員環を形成するが、好ましくは5～7員環であり、特に好ましくはm、qともに1である6員環の場合である。

本発明の一般式（1）においてn、n'が1であるとは、N-オキシドを意味し、n、n'がともに0又はn、n'のどちらかが1である場合が好ましい。

【0024】

上記一般式（1）で表される化合物が不斉炭素を有する場合には、それらの化合物は光学活性体あるいはラセミ体として存在するが、本発明には光学活性体あるいはラセミ体、それらの混合物等が含まれる。更に、該化合物の水和物又は溶媒和物も本発明に含まれる。

【0025】

本発明の一般式（1）で表される置換3-フェニルシンノリン類縁体とは、例えば以下の表に挙げる化合物である。

表中、Phはフェニル基、Meはメチル基、Etはエチル基、Acはアセチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bnはベンジル基、tBuはtert-ブチル基を表し、mixはsyn体とアンチ体の混合物を意味し、アミノ酸は通常の略語を用いている。

【0026】

表1

化合物 No.	A, B	Y	5位と7位の 相対配置					X	X'
				q	m	n	n'		
1	=O	C(H)Ph		1	1	0	0	3-CF ₃	H
2	=O	CO ₂ Et		1	1	0	0	3-CF ₃	H
3	-OH, H	CO ₂ Et	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
4	-OH, H	CO ₂ H	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
5	=O	CO ₂ H		1	1	0	0	3-CF ₃	H
6	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
7	-OH, H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H
8	-O-Pro(Boc), H	C(H)Me	anti	1	1	0	0	3-CF ₃	H
			syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
9	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
10	-OMe, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
11	-OAc, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
12	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	1	0	3-CF ₃	H
13	=O	C(H)Me		1	1	1	0	3-CF ₃	H
14	-OH, H	C(H)CH ₂ OH	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H
15	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-CN	H
16	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CN	H
17	-OH, H	CMe ₂		1	1	0	0	3-CF ₃	H
18	-OH, H	CH ₂		1	1	0	0	3-CF ₃	H
19	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-Br	H
20	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-NO ₂	H
21	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-Me	H
22	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-CO ₂ Me	H
23	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-NHAc	H
24	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-F	H

25	=O	C(H)Me		1	1	0	0	3-OMe	H
26	=O	NBn		1	1	0	0	3-CF ₃	H
27	-OH, H	C(H)-C(Me) ₂ OH	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H
28	=O	C(H)Me		1	1	0	0	2-F	5-CF ₃
29	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	2-F	5-CF ₃
30	-OH, Me	C(H)Me	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H
31	-O-Ala(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
32	-O-Ala, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
33	-O-Asp(α-Boc) (β-OtBu), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
34	-O-Asp(α), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
35	-O-Asp(β-Boc) (α-OtBu), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
36	-O-Asp(β), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
37	-O-Glu(α-Boc) (γ-OtBu), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
38	-O-Glu(α), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
39	-O-Glu(γ-Boc) (α-OtBu), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
40	-O-Glu(γ), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
41	-O-Gly(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
42	-O-Gly, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
43	-O-Leu(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
44	-O-Leu, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
45	-O-Lys(Boc) ₂ , H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H

46	-O-Lys, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
47	-O-Met(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
48	-O-Met, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
49	-O-Phe(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
50	-O-Phe, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
51	-O-Pro, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
52	-O-Val(Boc), H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
53	-O-Val, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
54	-OH, H	CH ₂		1	0	0	0	3-CF ₃	H
55	-OH, H	CH ₂		0	1	0	0	3-CF ₃	H
56	-OH, H	CH ₂		1	2	0	0	3-CF ₃	H
57	-OH, H	CH ₂		2	1	0	0	3-CF ₃	H
58	-OH, H	CH ₂		2	2	0	0	3-CF ₃	H
59	-OH, H	CH ₂		0	3	0	0	3-CF ₃	H
60	-OH, H	C(H)Me	mix	1	1	0	1	3-CF ₃	H
61	-OH, H	CH ₂		1	1	0	0	3-CF ₃	H
62	-OH, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	5-CF ₃
63	-OBn, H	C(H)Me	syn	1	1	0	0	3-CF ₃	H
64	=O	NPh		1	1	0	0	3-CF ₃	H
65	=O	NCO ₂ Me		1	1	0	0	3-CF ₃	H
66	-OH, H	C(H)CH ₂ OMe	mix	1	1	0	0	3-CF ₃	H
67	-OH, H	C(H)Me	mix	2	0	0	0	3-CF ₃	H
68	=O	NMe		1	1	0	0	3-CF ₃	H
69	=O	NH		1	1	0	0	3-CF ₃	H
70	-OH, H	C(H)Me	mix	1	1	1	1	3-CF ₃	H

【0027】

本発明における生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、酒石酸、メタノスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。又、これらの塩は通常の造塩反応に付すことにより容易に調製される。

【0028】

本発明の抗腫瘍剤には、生体内における生理的条件（例えば、「医薬品の開発

・第7巻「分子設計」、広川書店、1990年、163～198頁に記載されているような生理的条件)下、例えば酵素や胃酸等による酸化反応、還元反応、加水分解反応等により変換され、抗腫瘍活性を示す化合物も含まれる。

本発明の抗腫瘍剤は、シンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を単独又は賦形剤あるいは担体と混合して懸濁液、乳剤、注射剤、吸入剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、経口用液剤、座剤、経皮用液剤、経皮用貼付剤、軟膏剤、経粘膜液剤、経粘膜添付剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコースやマンニトール等の糖類が望ましい。経口剤の場合、でんぶん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等が望ましい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤、又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0029】

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常、0.1～100重量%、好ましくは1～98重量%である。例えば注射剤の場合には、通常、0.1～30重量%、好ましくは1～10重量%の有効成分を含むようになることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年令、性別、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療量は通常、非経口投与で0.001～100mg/kg/日であり、経口投与では0.01～500mg/kg/日、好ましくは0.1～100mg/kg/日、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。

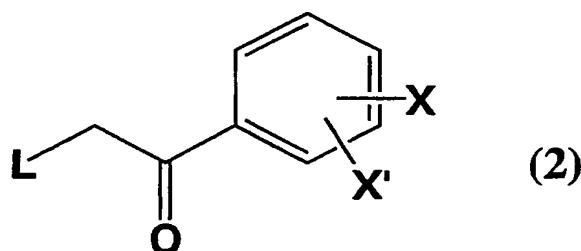
【0030】

本発明におけるシンノリン類縁体は、例えば非特許文献3に記載されている方法に準じて合成が可能であり以下に詳述するが、本発明は該合成法に限定されるものではない。

下記一般式（2）で表される α -ハロゲン置換アセトフェノン誘導体は、東京化成（株）等から購入可能な化合物もあり、又、市販又は公知文献に準じた製法で入手容易なアセトフェノン誘導体を、ハロゲン化剤として、N-ハロゲンスクシンイミド、あるいは臭素、ヨウ素等のハロゲン単体もしくは過臭化臭化ピリジニウムのような塩等を用いトルエン、テトラヒドロフラン等の溶媒中室温から加熱還流下反応させることで容易にハロゲン化することにより得ることもできる。

【0031】

【化3】



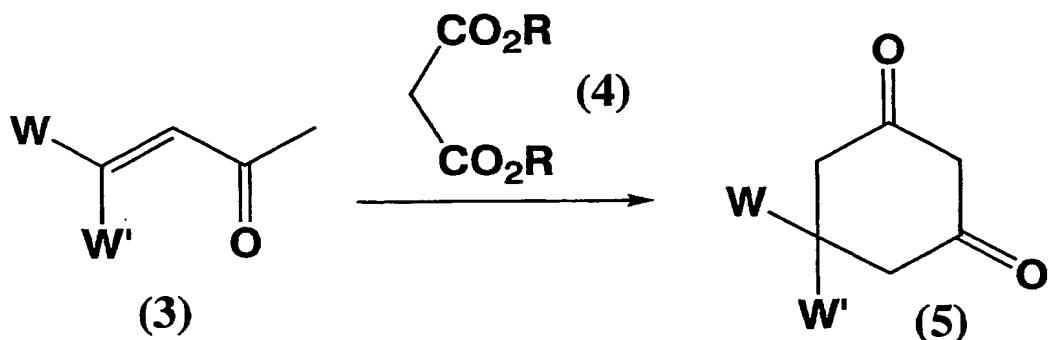
[式中、Lはハロゲン原子を示し、X, X'は一般式（1）のX, X'と同じ意味を示す。]

【0032】

一方、上記一般式（1）のYがW-C-W'である化合物の製造に使用しうる1, 3-シクロアルカンジオン、例えば1, 3-ペンタンジオンや1, 3-シクロヘプタンジオン等はアルドリッヂ（株）等から購入可能である。又、下記一般式（5）で表される1, 3-シクロヘキサンジオン誘導体には購入可能な化合物もあるが、必要に応じて下記スキームに従い、メチルビニルケトン誘導体（3）とマロン酸エステル誘導体（4）をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシドあるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物存在下、水、メタノール、エタノール等の溶媒中室温から加熱還流下反応させることで調製される。

【0033】

【化4】



[式中、Rは低級アルキル基を示し、W, W' は一般式（1）のW, W' と同じ意味を示す。]

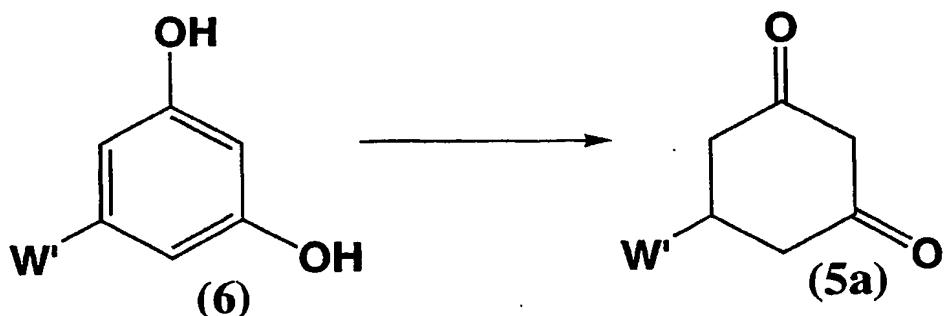
Rである低級アルキル基とは、前記の本発明における低級アルキル基と同じ意味を示し、好ましい基も同様である。

【0034】

あるいは、レゾルシノール誘導体（6）をメタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中白金、パラジウム等の触媒存在下水素添加することでWが水素原子である1, 3-シクロヘキサンジオン誘導体（5a）を調製することも可能である。

【0035】

【化5】



[式中W' は前記の通り。]

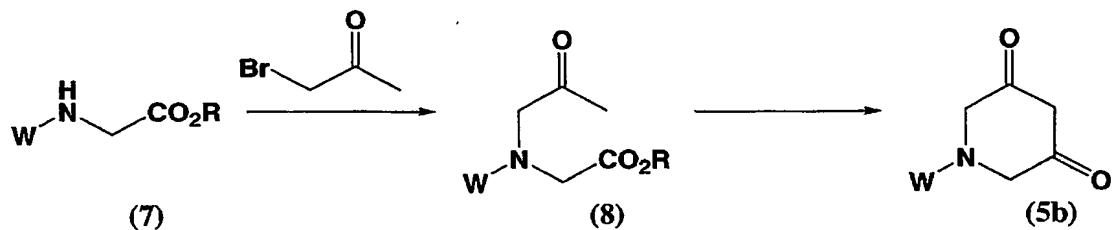
【0036】

又、一般式（1）のYがN-Wである化合物の製造に使用しうる例えは5-アザ-1, 3-シクロヘキサンジオン誘導体（5b）は、Archiv der

Pharmazie, 1967, No. 300, p 91-94 に記載されている方法に準じる方法にて調製可能である。即ち、一般式 (7) で表されるグリシン誘導体とプロモアセトンとを炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の塩基存在下、エタノール、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中室温から加熱還流下反応させて得られるケトエステル (8) をナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブロトキシドあるいは水素化ナトリウムのような塩基存在下エタノール、tert-ブロタノールあるいはジメチルスルホキシド等の有機溶媒中 0 ℃から室温下反応させることで目的の (5b) を得ることができる。

【0037】

【化6】



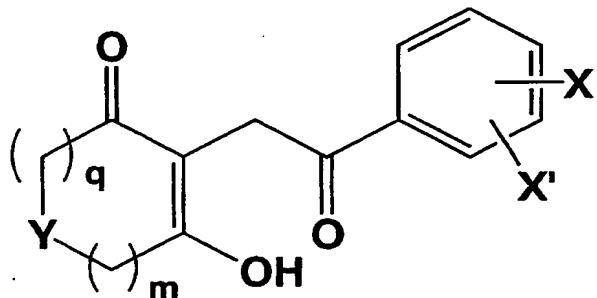
[式中W、Rは前記の通り。]

【0038】

上記の 1, 3-シクロアルカンジオン誘導体と上記一般式 (2) の化合物をジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の有機溶媒中水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、室温から加熱還流下反応させ、一般式 (9) で表される化合物へと導く。

【0039】

【化7】



(9)

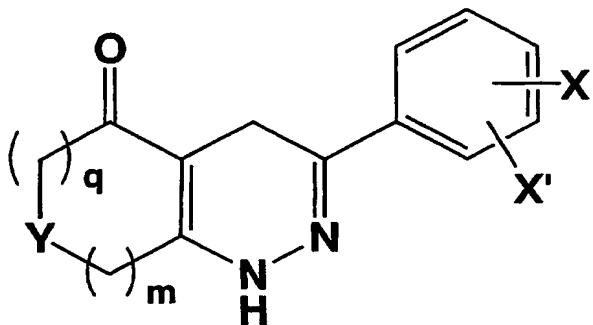
[X , X' , Y , q , m は一般式(1)の X , X' , Y , q , m と同じ意味を示す。]

【0040】

一般式(9)で表される化合物をメタノール、エタノール等の有機溶媒中トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、塩酸ヒドラジンと室温から加熱還流下反応させることで一般式(10)で表される4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-シンノリン-5-オン類縁体を得ることができる。

【0041】

【化8】



(10)

[X , X' , Y , q , m は前記の通り。]

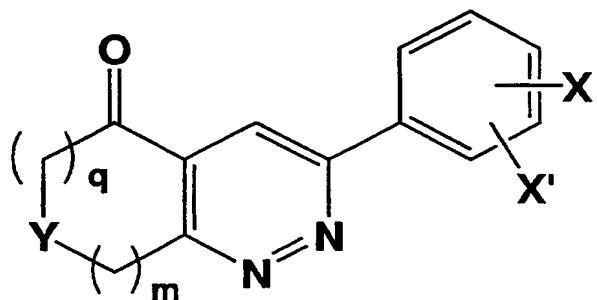
【0042】

更に該化合物を酸化することで、下記一般式(1a)で表される化合物へ導くことができる。酸化方法は種々知られているが、本化合物群では例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基性溶媒中加熱還流することによる空気酸化、パラ

ジウム、白金等の金属触媒存在下、メタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中加熱還流することによる酸化、アセトン、メタノール、テトラヒドロフランあるいはそれらの混合溶媒中、硝酸アンモニウムセリウム(IV)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン等の酸化剤を作用させることで、一般式(1)のA、Bがカルボニル基を形成しn及びn'が0である化合物(1a)を得ることが可能である。

【0043】

【化9】



(1a)

[X, X', Y, q, mは前記の通り。]

【0044】

一般式(1a)で表される化合物をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムあるいはリチウムトリー-tert-ブトキシアルミニウムヒドリド等の還元剤、又はメチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等のアルキル金属化合物を氷冷下から室温で反応させることで一般式(1)のAが水酸基、n及びn'が0で表される化合物へと導くことができる。

【0045】

更に、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在又は非存在下、塩化アセチル、臭化プロパノイル等の酸塩化物を反応させること、又はN-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン、N-ベンジルオキシカルボニル-D-プロリンのような保護アミノ酸を、ジシクロヘキシルカルボジイミド

、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド等の縮合剤を用いジメチルアミノピリジン等の存在下又は非存在下反応させ、必要に応じてアミノ酸の保護基を常法に従いトリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、水素添加等を用いて除去すること、あるいはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフランのような有機溶媒中、tert-ブロキシカリウム、水素化ナトリウムあるいはN, N-ジイソプロピルエチルアミンのような塩基存在下ヨウ化メチル、臭化ベンジル等のハロゲン化アルキルを反応させること、で一般式(1)のAがエステル結合又はエーテル結合を有し、n及びn'が0で表される化合物へ変換することができる。

【0046】

又、一般式(1)のn及びn'が0の化合物に、塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒中、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の酸化剤を氷冷下から室温で反応させることで一般式(1)で表されるN-オキシド化合物(n及び/又はn'が1)へと導くことができる。

【0047】

上記の各製法により得られる反応混合物から目的化合物を単離、精製するためには、定法による溶媒抽出、濃縮、蒸留、再結晶、クロマトグラフィー等を適宜用い得る。

【0048】

【実施例】

以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

本実施例において、ESIとはElectron Spray Ionizationの略であり、マススペクトル(MS)測定におけるイオン化法の1つである。

【0049】

実施例1 7-フェニル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン(化合物No.1)の合成

参考例2で得られた3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7-フェニル

-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オンの粗生成物（60.3 mg）のピリジン（5 mL）溶液を70℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製し黄色の粗生成物を得た。更に、懸濁精製（ヘキサン/酢酸エチル=3 mL/0.5 mL）を行い目的化合物（124.0 mg、48.9% in 2 steps）を得た。

【0050】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDCl₃)

2.93-3.23 (2H, complex),
 3.51-3.75 (2H, complex),
 3.76-3.97 (1H, m),
 7.20-7.49 (5H, m),
 7.70 (1H, t, J=7.8 Hz),
 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz),
 8.31-8.42 (1H, m),
 8.46 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 369 [M+H] +

【0051】

実施例2 5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-7カルボン酸エチルエステル（化合物No. 2）の合成

参考例1において、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに参考例3で得られる3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステルを用いて同様の反応を行い、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで、目的の化合物を得た。

【0052】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDCl₃)

1.26 (3H, t, J=7.1 Hz),

3. 04 (2H, d, J=6.4 Hz)、
 3. 62-3. 87 (2H, m)、
 4. 19 (2H, q, J=7.1 Hz)、
 7. 69 (1H, t, J=7.7 Hz)、
 7. 80 (1H, d, J=8.0 Hz)、
 8. 31 (1H, s)、
 8. 34 (1H, d, J=7.7 Hz)、
 8. 44 (1H, s)

MS (E S I)

m/z 365 [M+H] +

【0053】

実施例3 5-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-7-カルボン酸エチルエステルの合成（化合物No. 3）

実施例2で得られた5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-7-カルボン酸エチルエステル (100 mg, 0.274 mmol) のエタノール (0.5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.4 mg, 0.274 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、1規定の硫酸水素カリウム水溶液 (1 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 mL) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後乾燥剤を濾別し有機層を減圧濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2) で精製し、目的の化合物 (65 mg, 64.8%) を淡黄色固体として得た。

【0054】

¹H-NMR (200 MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 30 (3H, t, J=7.1 Hz)、
 2. 11 (1H, ddd, J=8.2, 9.5, 13.5 Hz)、
 2. 56 (1H, dq, J=3.1, 13.5 Hz)、
 3. 00-3. 18 (2H, complex)

3. 38-3. 63 (2H, m)、
 4. 21 (2H, q, J=7. 1Hz)、
 4. 92 (1H, brt, J=7. 2Hz)、
 7. 65 (1H, t, J=7. 7Hz)、
 7. 75 (1H, brd, J=7. 8Hz)、
 8. 09 (1H, s)、
 8. 32 (1H, d, J=7. 7Hz)、
 8. 37 (1H, brs)

MS (ESI)

m/z 367 [M+H] +

【0055】

実施例4 5-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-7-カルボン酸の合成 (化合物No. 4)

実施例3で得られた5-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-7-カルボン酸エチルエステル (60mg、0. 164mmol) をジオキサン (1mL) に溶解させ、濃塩酸を0. 1mL加え終夜攪拌を行った。反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、1規定硫酸水素ナトリウム水溶液で弱酸性とし酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して得られる有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し目的の化合物 (3mg、5. 4%) を得た。

MS (ESI)

m/z 339 [M+H] +

【0056】

実施例5 5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-7-カルボン酸の合成 (化合物No. 5)

実施例2で得られる、5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-7-カルボン酸エチルエステル (100mg、0. 274mmol) を実施例4と同様に酸加水分解を行うことで目的

の化合物（67.7mg、73.5%）を得た。

MS (ESI)

m/z 337 [M+H] +

【0057】

実施例6 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成（化合物No. 6）

参考例4で得られた、5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン（1g、3.28mmol）を実施例3と同様に処理することで目的の化合物（917.9mg、90.9%）を白色固体として得た。そのsyn/anti比は高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）でおよそ9/1であった。

【0058】

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz FT、TMS、CDCl₃)

1. 22 (3H、d、J=6.6Hz)、
 1. 51 (1H、q、J=12.2Hz)、
 1. 88-2.44 (1H、m)、
 2. 24-2.42 (1H、m)、
 2. 73 (1H、ddd、J=1.1, 11.7, 18.0Hz)、
 3. 41 (1H、ddd、J=1.8, 5.2, 17.8Hz)、
 4. 90 (1H、q、J=5.8, 11.3Hz)、
 7. 62 (1H、t、J=7.7Hz)、
 7. 73 (1H、d、J=7.8Hz)、
 8. 14 (1H、d、J=1.1Hz)、
 8. 29 (1H、d、J=8.0Hz)、
 8. 34 (1H、s)

MS (ESI)

m/z 309 [M+H] +

【0059】

実施例7 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,

， 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成（化合物No. 7）

実施例6で得られた、7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール（92.5mg、0.3mmol）のベンゼン溶液（16mL）にトリフェニルfosfin（480mg、1.47mmol）、4-ニトロ安息香酸（221mg、1.32mmol）及びアゾジカルボン酸ジエチル（0.23mL、1.47mmol）を加え室温で1時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=2/1）で精製し、anti-(±)-7-メチル-5-(4-ニトロフェニルカルボニルオキシ)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを得た。得られた化合物をメタノール（5mL）に溶解し、2規定水酸化ナトリウム（1mL）を加え室温で1時間反応させた。蒸留水（2mL）及び酢酸エチル（5mL）を加え抽出後得られる有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3/1）で精製し目的の化合物（45mg、48.7%）を白色固体として得た。そのsyn/anti比はHPLCでおよそ7/93であった。

【0060】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDCl₃)

- 1. 20 (3H, d, J=6.7Hz) ,
- 1. 78 (1H, ddd, J=4.5, 10.7, 14.0Hz) ,
- 2. 01-2.15 (1H, m) ,
- 2. 20-2.45 (1H, m) ,
- 2. 71 (1H, dd, J=10.1, 17.6Hz) ,
- 3. 41 (1H, ddd, J=1.3, 4.9, 17.6Hz) ,
- 4. 97 (1H, t, J=4.3Hz) ,
- 7. 63 (1H, t, J=7.7Hz) ,
- 7. 73 (1H, d, J=7.7Hz) ,
- 7. 92 (1H, s) ,

8. 25-8. 36 (2H, complex)

MS (ESI)

m/z 309 [M+H] +

【0061】

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの光学分割

実施例8 syn-5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 8)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン (21mg, 0.098mmol)、実施例6で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール (23.4mg, 0.076mmol) 及びN, N-ジメチルアミノピリジン (触媒量) のテトラヒドロフラン (0.5mL) 溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (24mg, 0.114mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にヘキサン/酢酸エチル (1/1, 1ml) を加え、径10mm×15mmのシリカゲルカラムに展着した。酢酸エチルで溶出し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲル分取TLC (0.5mm厚、20cm×20cm、2枚、ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、低極性成分 (17.4mg) ならびに高極性成分 (17.5mg) として目的化合物のジアステレオマーを2種類得た。又同時にanti体のジアステレオマー混合物を5.1mg得た。

MS (ESI)

m/z 506 [M+H] +

【0062】

実施例9 syn-(-)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 9の(-)体)

実施例8で得られた低極性成分であるsyn-ジアステレオマー (17.4mg) のメタノール (1ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3滴) を加

え、室温で3. 25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで径10mmX15mmのシリカゲルカラムに展着した。酢酸エチルで溶出し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲル分取TLC (0. 5mm厚、20cmX10cm、ヘキサン／酢酸エチル=1/1) で精製し、目的の化合物 (10. 1mg) を得た。

【0063】

MS (ESI)

m/z 309 [M+H] +

$[\alpha]_D$ (25°C) -131° (c 0.51、メタノール)

【0064】

実施例10 syn-(+)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 9の(+)体)

実施例8で得られた高極性成分であるsyn-ジアステレオマー (17. 5mg) を用いて実施例9と同様に処理することで目的の化合物 (9. 8mg) を得た。

【0065】

MS (ESI)

m/z 309 [M+H] +

$[\alpha]_D$ (25°C) +135° (c 0.49、メタノール)

【0066】

実施例11 5-アセチルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 11)

実施例6で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール (61. 6mg, 0. 2mmol) のピリジン (1mL) 溶液に氷冷下無水酢酸 (0. 027mL、0. 24mmol) を加え室温で2時間反応させた。反応液をそのまま減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=

3/1) で精製し、目的化合物 (57.6 mg、82.3%) を得た。

【0067】

¹H-NMR (200 MHz FT、TMS、CDC13)

1.23 (3H、d、J=6.6 Hz)、
 1.51 (1H、q、J=12.3 Hz)、
 2.07-2.27 (1H、m)、
 2.24 (3H、s)、
 2.32-2.46 (1H、m)、
 2.80 (1H、ddd、J=1.4、11.5、17.8 Hz)、
 3.44 (1H、ddd、J=1.8、5.1、17.9 Hz)、
 6.03 (1H、dd、J=6.1、10.8 Hz)、
 7.65 (1H、t、J=7.7 Hz)、
 7.68 (1H、s)、
 7.75 (1H、d、J=7.6 Hz)、
 8.23 (1H、d、J=7.7 Hz)、
 8.33 (1H、brs)

MS (ESI)

m/z 351 [M+H]⁺、291 [M+H-CH₃COOH]⁺

【0068】

実施例12 7-メチル-1-オキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 12)

実施例6で得られた、7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オール (90 mg、0.294 mmol) の塩化メチレン溶液に、氷冷下3-クロロ過安息香酸 (122.5 mg、0.71 mmol) を加え2時間反応させた。溶媒を濃縮した後3%炭酸カリウム水溶液 (1 mL) 及び酢酸エチル (3 mL) を加え抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1) で精製し、目的の化

合物 (4.9. 2 mg、51. 6%) を得た。

【0069】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDC13)

1. 22 (3H、d、J=6. 6Hz)、
 1. 51 (1H、dd、J=12. 3Hz)、
 1. 66-2. 20 (2H、complex)、
 2. 21-2. 36 (1H、m)
 2. 40 (1H、dd、J=11. 3、19. 3Hz)、
 3. 24 (1H、dd、J=5. 3、19. 3Hz)、
 4. 88 (1H、dd、J=5. 5, 11. 4Hz)、
 7. 60 (1H、t、J=7. 8Hz)、
 7. 69 (1H、d、J=7. 7Hz)、
 8. 19 (1H、d、J=7. 8Hz)、
 8. 25 (1H、brs)

MS (ESI)

m/z 325 [M+H] +

【0070】

実施例13 5-オキソ-1-オキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリンの合成 (化合物No. 13)

参考例4で得られた5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン (306mg、1mmol) を実施例12と同様に処理することで目的化合物 (124mg、38%) を得た。

MS (ESI)

m/z 323 [M+H] +

【0071】

実施例14 7-ヒドロキシメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 14)

水素化リチウムアルミニウム (14. 5mg、0. 38mmol) のテトラヒ

ドロフラン (1 mL) 懸濁液に、実施例 2 で得られた 5-オキソ-3-(3-トリフォルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-7-カルボン酸エチルエステル (92.8 mg, 0.25 mmol) を-40°Cで加えた。そのまま 1 時間攪拌後、徐々に室温まで昇温した。酢酸エチル (3 mL) 及び 1 規定塩酸 (0.5 mL) を加え反応をクエンチし、更に蒸留水 (2 mL) を加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、有機層を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製し、目的の化合物 (29.9 mg, 36.3%)を得た。

MS (ESI)

m/z 325 [M+H] +

【0072】

実施例 15 3-(3-シアノフェニル)-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成 (化合物 No. 15)

参考例 1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-3'-シアノアセトフェノン、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例 2、実施例 1 と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 264 [M+H] +

【0073】

実施例 16 3-(3-シアノフェニル)-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物 No. 16)

実施例 15 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンを実施例 3 と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 266 [M+H] +

【0074】

実施例17 7, 7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)5,

6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 17)

参考例1において、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5, 5-ジメチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1、実施例3と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 323 [M+H] +

【0075】

実施例18 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成 (化合物No. 18)

参考例1において、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1、実施例3と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 295 [M+H] +

【0076】

実施例19 3-(3-ブロモフェニル)-7-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成 (化合物No. 19)

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2, 3'-ジブロモアセトフェノン、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 317, 319 [M+H] +

【0077】

実施例20 7-メチル-3-(3-ニトロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成(化合物No. 20)

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-3'-ニトロアセトフェノン、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 284 [M+H] +

【0078】

実施例21 7-メチル-3-(3-トリル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成(化合物No. 21)

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-3'-メチルアセトフェノン、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 253 [M+H] +

【0079】

実施例22 3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-7-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成(化合物No. 22)

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに3-(2'-ブロモアセチル)安息香酸メチル、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 297 [M+H] +

【0080】

実施例23 3-(3-アセチルアミノフェニル)-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成（化合物No. 23）

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに3-(2'-ブロモアセチル)アセトアニリド、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 296 [M+H] +

【0081】

実施例24 3-(3-フルオロフェニル)-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成（化合物No. 24）

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-3'-フルオロアセトフェノン、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 257 [M+H] +

【0082】

実施例25 3-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成（化合物No. 25）

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

【0083】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDC13)

1. 27 (3H, d, J=6.2Hz) ,
2. 37-2.59 (2H, complex) ,
2. 78-3.14 (2H, complex) ,
3. 51-3.67 (1H, m) ,
3. 92 (3H, s) ,
7. 07 (1H, ddd, J=1.0, 2.6, 8.2Hz) ,
7. 45 (1H, t, J=8.0Hz) ,
7. 66 (1H, ddd, J=1.1, 1.5, 7.7Hz) ,
7. 78 (1H, dd, J=1.6, 2.6Hz) ,
8. 25 (1H, s)

MS (ESI)

m/z 269 [M+H] +

【0084】

実施例26 7-ベンジル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[3,4-c]ピリダジン-3-オンの合成(化合物No. 26)

参考例1において、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに1-ベンジル-5-ヒドロキシ-1,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 384 [M+H] +

【0085】

実施例27 7-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成(化合物No. 27)

実施例3で得られる5-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-7-カルボン酸エチルエステル

(5 mg、0. 01 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を-20℃に冷却し、3 M臭化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 3 mL、0. 9 mmol) を加え昇温しながら终夜攪拌した。反応液に酢酸エチル (3 mL) 及び1規定硫酸水素ナトリウム溶液 (1 mL) を加え分液した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し得られる有機層を減圧濃縮して目的の化合物 (4. 5 mg、93. 9%) を得た。

【0086】

¹H-NMR (200 MHz FT、TMS、CDCl₃)

1. 21 (3 H, s)、
 1. 24 (3 H, s)、
 1. 58-1. 74 (1 H, m)、
 1. 94-2. 14 (1 H, m)、
 2. 42-2. 56 (1 H, m)、
 3. 03 (1 H, dd, J=11. 0, 17. 6 Hz)、
 3. 41 (1 H, dd, J=5. 2, 17. 6 Hz)、
 4. 88 (1 H, dd, J=5. 3, 10. 4 Hz)、
 7. 62 (1 H, t, J=7. 7 Hz)、
 7. 73 (1 H, d, J=7. 7 Hz)、
 8. 08 (1 H, brs)、
 8. 28 (1 H, d, J=7. 7 Hz)、
 8. 34 (1 H, brs)

MS (ESI)

m/z 353 [M+H] +

【0087】

実施例28 3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成 (化合物No. 28)

参考例1において、2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノンの替わりに2-ブロモ-2'-フルオロ-5'-トリフルオロメチルアセトフェノ

ン、5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1, 3-シクロヘキサンジオンを用い同様に処理することで得られる生成物を、引き続き参考例2、実施例1と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 325 [M+H] +

【0088】

実施例29 3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成（化合物N o. 29）

実施例28で得られた3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-7-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンを実施例3と同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 327 [M+H] +

【0089】

実施例30 5, 7-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オールの合成（化合物N o. 30）

参考例4で得られた、7-メチル-5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン(200mg、0.65mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、-20℃まで冷却した。反応液に3M塩化メチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液(0.26mL, 0.78mmol)を加え昇温しながら3時間反応させた。反応液に蒸留水(1mL)を加えクエンチし、酢酸エチル(5mL)及び1規定硫酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え抽出し、有機層を飽和食塩水(3mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製し、目的の化合物(74.1mg、35%)を淡黄色結晶として得た。

MS (ESI)

m/z 323 [M+H] +

【0090】

実施例31 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 31）

実施例10で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オール（10mg、0.03mmol）をテトラヒドロフラン及びジクロロメタン（0.5mL/0.5mL）の混合溶媒に溶解し、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド（9mg、0.045mmol）、N, N-ジメチルアミノピリジン（触媒量）及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン（9mg、0.045mmol）を加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 480 [M+H] +

【0091】

実施例32 5-(L-アラニルオキシ)-7-メチル-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 32）

実施例31で得られた、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンをジオキサン（0.5mL）に溶解し、氷冷下4規定塩化水素/ジオキサン（0.5mL）を加え終夜反応させた。反応液を濃縮乾固することで目的化合物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 380 [M+H] +

【0092】

実施例33 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-(tert-

ブチル) - α -アスパラチル] オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 33)

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -(tert-ブチル)- α -アスパラギン酸を用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 580 [M+H] +

【0093】

実施例34 5-(α -アスパラチル) オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成 (化合物No. 34)

実施例33で得られた、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -(tert-ブチル)- α -アスパラチル] オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 424 [M+H] +

【0094】

実施例35 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)- α -(tert-ブチル)- β -アスパラチル] オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 35)

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)- α -(tert-ブチル)- β -アスパラギン酸を用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 580 [M+H] +

【0095】

実施例36 5-（ β -アスパラチル）オキシ-7-メチル-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 36）

実施例35で得られた、5- [N-（tert-ブトキカルボニル）- β -（tert-ブチル）- β -アスパラチル] オキシ-7-メチル-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 424 [M+H] +

【0096】

実施例37 5- [N-（tert-ブトキカルボニル）- γ -（tert-ブチル）- α -グルタミル] オキシ-7-メチル-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 37）

実施例31において、N-（tert-ブトキカルボニル）-L-アラニンの替わりに、N-（tert-ブトキカルボニル）- γ -（tert-ブチル）- α -グルタミン酸を用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 594 [M+H] +

【0097】

実施例38 5-（ α -グルタミル）オキシ-7-メチル-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 38）

実施例37で得られた、5- [N-（tert-ブトキカルボニル）- γ -（tert-ブチル）- α -グルタミル] オキシ-7-メチル-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 438 [M+H] +

【0098】

実施例39 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-α-(tert-ブチル)-γ-グルタミル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 39）

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-α-(tert-ブチル)-γ-グルタミン酸を用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 594 [M+H] +

【0099】

実施例40 5-(γ-グルタミル)オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 40）

実施例39で得られた、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-α-(tert-ブチル)-γ-グルタミル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 438 [M+H] +

【0100】

実施例41 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 41）

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 466 [M+H] +

【0101】

実施例42 5-グリシルオキシー7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 42）

実施例41で得られた、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]オキシー7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 366 [M+H] +

【0102】

実施例43 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシル]オキシー7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 43）

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 480 [M+H] +

【0103】

実施例44 5-(L-ロイシルオキシ)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成（化合物No. 44）

実施例43で得られた、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシル]オキシー7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 380 [M+H] +

【0104】

実施例45 5-[N(α), N(ε)-ジ-tert-ブトキシカルボニル)-L-リシル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 45）

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N(α), N(ε)-ジ-tert-ブトキシカルボニル)-L-リシンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 637 [M+H] +

【0105】

実施例46 5-(L-リシルオキシ)-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・3酸塩の合成（化合物No. 46）

実施例45で得られた、5-[N(α), N(ε)-ジ-tert-ブトキシカルボニル)-L-リシル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 437 [M+H] +

【0106】

実施例47 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-メチオニル]オキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成（化合物No. 47）

実施例31において、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニンの替わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-メチオニンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 539 [M+H] +

【0107】

実施例48 5- (L-メチオニルオキシ) -7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成 (化合物No. 48)

実施例47で得られた、5- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-メチオニル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 439 [M+H] +

【0108】

実施例49 5- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 49)

実施例31において、N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-アラニンの替わりに、N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 556 [M+H] +

【0109】

実施例50 5- (L-フェニルアラニルオキシ) -7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成 (化合物No. 50)

実施例49で得られた、5- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 456 [M+H] +

【0110】

実施例51 5- (L-プロリルオキシ) -7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成 (化合物No. 51)

実施例8で得られた、高極性成分であるsyn-5- [N- (tert-ブロキシカルボニル) -L-プロリル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 406 [M+H] +

【0111】

実施例52 5- [N- (tert-ブロキシカルボニル) -L-バリル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンの合成 (化合物No. 52)

実施例31において、N- (tert-ブロキシカルボニル) -L-アラニンの替わりに、N- (tert-ブロキシカルボニル) -L-バリンを用い同様に操作することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 508 [M+H] +

【0112】

実施例53 5- (L-バリルオキシ) -7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン・2塩酸塩の合成 (化合物No. 53)

実施例52で得られた、5- [N- (tert-ブロキシカルボニル) -L-バリル] オキシ-7-メチル-3- (3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンを実施例32と同様に処理することで目的物を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 408 [M+H] +

【0113】

参考例1 3-ヒドロキシ-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-5-フェニルシクロヘキサ-2-エノンの合成

2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン (534. 1 mg、2 mmol) 及び5-フェニル-1, 3-シクロヘキサンジオン (376. 5 mg、2 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (276. 4 mg、2 mmol) を加え室温で終夜懸濁攪拌した。反応液に酢酸エチル (5 mL) を加え不溶物を濾別し得られる有機層を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、得られる粗生成物を更に懸濁精製 (ヘキサン1 mL/酢酸エチル0. 2 mL) して目的化合物 (257. 8 mg、35. 0%) を得た。

MS (ESI)

m/z 375 [M+H] ⁺

【0114】

参考例2 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7-フェニル-4、6、7, 8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オンの合成

参考例1で得られた3-ヒドロキシ-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-5-フェニルシクロヘキサ-2-エノン (257. 8 mg、0. 69 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に塩酸ヒドラジン (72. 3 mg、0. 69 mmol) 及びトリエチルアミン (0. 19 mL、1. 38 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に蒸留水 (3 mL) を加え生じた黄色結晶を濾取し、目的の粗生成物 (603 mg) を得た。

MS (ESI)

m/z 371 [M+H] ⁺

【0115】

参考例3 3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸エチルエステルの合成

3、5-ジヒドロキシ安息香酸 (25 g、162. 2 mmol) のエタノール (200 mL) 懸濁液に硫酸 (3 mL) を加え室温で一晩、65 °Cで4日間加熱攪拌を行った。反応液を減圧濃縮した後、氷水 (約300 mL) 中に攪拌しながら

ら注ぎ込んだ。生じた白色結晶を濾取して3、5-ジヒドロキシ安息香酸エチル(22.8g、77.2%)を得た。

3、5-ジヒドロキシ安息香酸エチル(10g、54.89mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、ギ酸ナトリウム(4.48g, 65.87mmol)を加えた後、反応容器内を30℃で15分間窒素置換した。パラジウム炭素(364mg)を加え30℃で3時間、40℃で終夜反応を行った。触媒を濾別し、1規定塩酸で中和した後に減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1)で精製して目的の化合物(1.53g、15.1%)を得た。

【0116】

¹H-NMR (200MHz FT、TMS、CDCl₃)

1. 26 (3H、d t、J=1.8、7.1Hz)、
 2. 66 (2H、d、J=2.7Hz)
 2. 83 (1H、d d、J=1.8、6.6Hz)、
 3. 01-3.19 (1H、m)、
 3. 32-3.55 (1H、m)、
 4. 18 (2H、q、J=7.2Hz)、
 5. 51 (1H、s)、
 5. 80-6.10 (1H、b r)

MS (ESI)

m/z 185 [M+H] +

【0117】

参考例4 7-メチル-5-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリンの合成

参考例1において、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンの替わりに5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを用いて同様の反応を行い、引き続き参考例2と同じ処理をすることで、7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4、6、7，8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オンを得る。

得られた化合物（28.9 g、93.64 mmol）をアセトン（150 mL）及び蒸留水（15 mL）に懸濁させ、室温で硝酸アンモニウムセリウム（IV）（61.6 g、112.4 mmol）を加え、そのまま3時間攪拌した。更に硝酸アンモニウムセリウム（IV）（56.5 g、103.0 mmol）を加え1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、蒸留水（300 mL）及び酢酸エチル（300 mL）を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=2/1～0/1）で生成することで目的の化合物（10.3 g、35.9%）を淡黄色固体として得た。

【0118】

¹H-NMR (200 MHz FT, TMS, CDCl₃)

1. 28 (3 H, d, J = 1.3 Hz) ,
2. 40-2.62 (2 H, complex) ,
2. 80-2.89 (1 H, m) ,
2. 90-3.19 (1 H, m) ,
3. 55-3.70 (1 H, m) ,
7. 68 (1 H, brt, J = 7.7 Hz) ,
7. 74 (1 H, brd, J = 7.7 Hz) ,
8. 29 (1 H, s) ,
8. 34 (1 H, brd, J = 7.3 Hz) ,
8. 44 (1 H, brs) ,

MS (ESI)

m/z 307 [M+H] +

【0119】

参考例5 5-ヒドロキシ-1-メチル-1, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オンの合成

N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩（3.06 g、20 mmol）のエタノール（30 mL）溶液に炭酸水素ナトリウム（3.36 g、40 mmol）及びプロモアセトン（1.68 mL、20 mmol）を加え60℃で終夜攪拌し

た。反応液を濾過後減圧濃縮して得られる残渣に10%塩酸(250mL)及び酢酸エチル(250mL)を加え分液した。得られる水層に炭酸水素ナトリウムをpH>7になるまで加え、酢酸エチル(250mL)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して目的のN-メチル-N-(2-オキソプロピル)-グリシンエチルエステル(2.58g、74%)を得る。得られた化合物をtert-ブタノール(40mL)に溶解し、tert-ブトキシカリウム(1.67g、14.9mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/30%アンモニア水=6/2.5/0.5)で精製することで目的の化合物(1.83g、96%)を得た。

MS (ESI)

m/z 128 [M+H] +

【0120】

参考例6 1-ベンジル-5-ヒドロキシ-1,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オンの合成

参考例5において、N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩の替わりにN-ベンジルグリシンエチルエステル塩酸塩を用い同様に処理することで目的の化合物を得た。

MS (ESI)

m/z 204 [M+H] +

【0121】

試験例 乳癌細胞MCF-7及びMDA-MB-453を用いた *in vitro*における抗腫瘍効果

2000個のMCF-7、4000個のMDA-MB-453を10%血清添加のRPMI 1640培地(旭テクノクラス社)を用い96穴プレートに播種した。各細胞を37°C、5%CO₂/95%Airの条件下で24時間培養後、実施例1、2、6、9~13、20、24、26又は27の化合物を添加し、更に3日間培養した。細胞を0.05%のMethylene Blue溶液で染色し、660nmの吸光度をマイクロプレートリーダー(Benchmark

Plus・BIO RAD製)で測定した。下記式により増殖抑制率を求めた。

$$\text{増殖抑制率} = \{1 - (\text{薬剤添加の吸光度} / \text{対照群の吸光度})\} \times 100$$

異なる薬剤濃度における増殖抑制率から、各化合物の50%細胞増殖抑制濃度(IC₅₀)を求め、表2に示した。

【0122】

表2

	IC ₅₀ (μg/ml)	
	MCF-7	MDA-MB-453
実施例1(化合物No.1)	0.0388	0.0395
実施例2(化合物No.2)	1.9600	1.5700
実施例6(化合物No.6)	0.0499	1.4700
実施例9(化合物No.9)	0.0772	0.3390
実施例10(化合物No.10)	0.0982	1.5400
実施例11(化合物No.11)	0.0455	0.8480
実施例13(化合物No.13)	0.0671	0.9510
実施例20(化合物No.20)	1.4060	9.3500
実施例24(化合物No.24)	3.5700	4.9500
実施例26(化合物No.26)	0.3610	8.9300
実施例27(化合物No.27)	0.2710	4.7200

【0123】

表2から明らかなように、実施例1、2、6、9～13、20、24、26及び27の化合物は乳癌細胞の増殖を低濃度で抑制し、抗腫瘍効果を有していることが示された。

【0124】

【発明の効果】

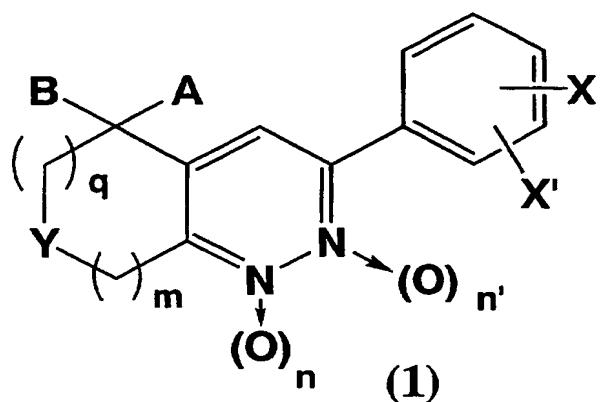
本発明により、腫瘍の予防又は治療に有効に使用し得る新規なシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩、及びシンノリン類縁体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【解決手段】下記一般式 (1)



[式中、AはO-Z基（Zは水素原子、フェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は保護されていてもよいアミノ酸残基を示す）を示し、Bは水素原子又は低級アルキル基を示すか、若しくはAとBが一緒になってカルボニル基を示し、YはN-WあるいはW-C-W'を示し、W、W'はそれぞれ独立して、水酸基、低級アルコキシル基及びフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキカルボニル基又は水素原子を示し、Xは低級アルキル基、低級アルコキカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を示し、X'は低級アルキル基、低級アルコキカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、r、qはそれぞれ独立して0～3までの整数を示し、n、n'はそれぞれ独立して0又は1を示す]で表される置換3-フェニルシンノリン類縁体、又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤を提供する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-183766
受付番号	50301071912
書類名	特許願
担当官	第五担当上席
作成日	0094 平成15年 6月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月27日
-------	-------------

特願 2003-183766

出願人履歴情報

識別番号 [000004086]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
氏名 日本化薬株式会社